

Aus der Augenabteilung des St. Claraspital Basel

Leitender Arzt: P. D. Dr. med. F. Rintelen

Ueber Verätzungen des Auges
mit Diäthylaminoäthylchlorid,
zugleich
ein Beitrag zum Problem der Latenzzeit

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der
Universität Basel

vorgelegt von
Hans-Jakob Nidecker
prakt. Arzt
aus Basel

1948
Buchdruckerei A. Apel
Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Augenabteilung des St. Claraspital Basel

Leitender Arzt: P. D. Dr. med. F. Rintelen

Ueber Verätzungen des Auges
mit Diäthylaminoäthylchlorid,
zugleich
ein Beitrag zum Problem der Latenzzeit

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der

Universität Basel

vorgelegt von

Hans-Jakob Nidecker

prakt. Arzt

aus Basel

1948

Buchdruckerei A. Apel

Basel



Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag
von Herrn Prof. Dr. A. Brückner am 14. Mai 1947

Ueber Verätzungen des Auges mit Diäthylaminoäthylchlorid, zugleich ein Beitrag zum Problem der Latenzzeit.

Im allgemeinen versteht man unter Augenverätzungen Krankheitsbilder, welche durch Berührung mit den in Industrie und Gewerbe viel benötigten mineralischen Säuren und Alkalien zustandekommen. Diese Verätzungen zeichnen sich dadurch aus, dass sie eine Sofortreaktion der Augenoberfläche auf das schädigende Agens darstellen.

Die Beobachtung einiger Fälle von Augenverätzungen durch Diäthylaminoäthylchlorid, einem in seiner Wirkung bisher unbekannten chemischen Körper, gibt Veranlassung, in dieser Arbeit zusammenfassend diejenigen Umweltfaktoren zu besprechen, welche ähnliche Krankheitsbilder wie die Diäthylaminoäthylchlorid-Verätzung hervorzurufen im Stande sind. Im Unterschied zu den Verätzungen durch mineralische Säuren und Alkalien zeichnen sich diese vornehmlich dadurch aus, dass sie sich Arzt und Patient erst nach Verlauf einer gewissen Latenzzeit bemerkbar machen.

Während Säuren und Alkalien die Eigentümlichkeit haben, in kürzester Zeit die Zellen, mit denen sie in höherer Konzentration in Berührung gekommen sind, in einen anderen kolloidalen Zustand zu versetzen: physikalisch-chemisch durch Koagulation, Wasserentzug und Auflösung, chemisch durch Umsetzung und Bildung von Additionsprodukten mit dem Zelleiweiss (*Zannger*¹), so ist es nicht ohne weiteres plausibel, dass es auch chemische Stoffe oder physikalische Kräfte gibt, die selbst in höherer Konzentration erst längere Zeit nach ihrer Einwirkung — nach einer Latenzzeit — pathologische Veränderungen am betroffenen Gewebe bewirken.

Zu den Umweltseinflüssen, die bei ihrer Wirkung auf das Auge im Gegensatz zu mineralischen Säuren und Alkalien zu Hornhautveränderungen nach Latenzzeit führen, können wir nach den heutigen Kenntnissen zählen:

1. Dimethylsulfat
2. Dichlordiäthylsulfid (Yperit, Lost)
3. das in seiner Wirkung erst seit kurzem bekannte Diäthylaminoäthylchlorid
4. Kurzweilige Strahlen.

Von den vier genannten Agentien zeichnen sich die drei ersten vor den Säuren und Laugen dadurch aus, dass sie meist nicht durch direkten Kontakt als Flüssigkeiten den vorderen Augenabschnitt verätzen, sondern dank ihren physikalischen Eigenschaften (Flüchtigkeit, niederer Siedepunkt) als Dämpfe oder Nebel zur Einwirkung gelangen.

Wir erwähnen in diesem Zusammenhang auch die Augenschädigungen durch strahlende Energie, weil sie in ihrer Entwicklung und in ihrer klinischen Erscheinungsform auffallend den Verätzungen durch Dimethylsulfat, Yperit und Diäthylaminoäthylchlorid gleichen, und ferner, weil wir, ausgehend von der Pathogenese der Strahlenschädigungen eher in das biologisch interessante Problem der Latenzzeit einzudringen vermögen.

Einleitend muss erwähnt werden, dass die Toxikologie viele Substanzen kennt, die, bevor sie zur eigentlichen sichtbaren Wirkung gelangen, eine mehr oder minder lange Latenzzeit aufweisen. Nach *Flury* und *Zernik* ²⁾ zählen wir unter anderm zu diesen chemischen Substanzen: Dämpfe von metallischem Hg, Arsenwasserstoff, gewisse Methylverbindungen, wie Methylbromid, Methylalkohol, Dimethylsulfat, ferner in der Aethylenreihe: Aethylenoxyd, Aethylenchlorhydrin und Aethylsulfat. Im weiteren seien noch erwähnt: Nitrose Gase, auf deren Latenzzeit *Hatt* ³⁾ hingewiesen hat.

Vergiftungssymptome durch die genannten chemischen Substanzen treten entweder nur schleichend, fast unmerklich auf, steigern sich in der Folge bis zum Bild der schweren, chronischen Vergiftung, oder die Symptome beginnen nach Verstreichen einer gewissen Latenzzeit akut und alarmierend.

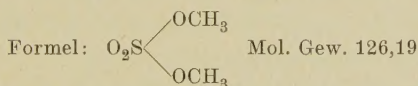
Es würde den Rahmen der vorliegenden Arbeit weit überschreiten, auch nur in ganz gedrängter Weise Allgemeines über Giftwirkungen nach Latenzzeit zu besprechen. Erwähnen möchten wir hier bloss die Erkenntnis, dass Gifte in spezifischer Weise von den verschiedenen Gewebeelementen absorbiert werden, dass es also u.a. Nerven-, Blut-, Epithel- und Bindegewebsgifte gibt. Der Weg zu diesen Geweben ist offensichtlich jedesmal ein anderer, sei es etwa über die Respirationsorgane oder durch Vermittlung des Epithels ins Blut oder über Darm und Blut ins Z. N. S. Je nach spezifischer Affinität zu den betroffenen Organen wird die Latenzzeit kürzer oder länger sein. Dass bei einer Giftwirkung Konzentration und Einwirkungszeit für die Dauer der Latenzzeit eine ausschlaggebende Rolle spielen, ist selbstverständlich.

Für den Ophthalmologen ist es wichtig zu wissen, dass es eine Gruppe von Stoffen gibt, die vornehmlich Augenverätzungen, insbesondere reversible Hornhauttrübungen, nach längerer Latenzzeit hervorrufen können. Dabei sei betont, dass diese Reversibilität eine relative ist, d. h. von Konzentration und Einwirkungszeit, gemäss der Haber'schen Formel ($c \cdot t = \text{Wirkungsgrad}$) abhängt.

Bevor wir uns mit den Fragen der Latenzzeit befassen, seien zunächst diejenigen Umweltfaktoren in übersichtlicher Weise besprochen, welche geeignet sind, Hornhautschädigungen — Verätzungen der Augenoberfläche — nach Latenzzeit zu verursachen.

1. Dimethylsulfat.

Augenverätzungen durch Dimethylsulfat (D. S.) sind relativ häufig und werden immer wieder in der Literatur angeführt.



Seine Darstellung geschieht durch Behandeln von Methylalkohol mit Chlorsulfonsäure oder Schwefeltrioxyd und nachfolgender Vakuumdestillation. D.S. ist ein Ester, eine ölige, farblose Flüssigkeit, schwach, nicht unangenehm riechend. Flüchtigkeit bei 20° C:

2,5 cem pro Kubikmeter (bezw. ca. 3,3 mg pro Liter). Bei einer Temperatur von 50° C entwickelt es bereits Nebel von unzersetzter Substanz (*Flury, Zernik* ²).

D. S. wird in der chemischen Technik als Methylierungsmittel verwendet. Es dient als Reagens z.B. zur Prüfung von Motortreibstoffen, zum Nachweis von Teerölen in Mineralölen, speziell von Benzol in Benzin. Eine besondere Gefahrenquelle ist bei dieser Prüfung die Gegenwart von Alkohol in Benzingemischen, da D.S. mit Alkohol unter Erwärmung reagiert und sich dabei leicht verflüchtigen kann. Dank seiner chemisch-physikalischen Konstanten wurde D.S. während des ersten Weltkrieges eine gewisse Zeit von den Franzosen unter dem Decknamen „Rationite“ als Gaskampfstoff gebraucht und ist nach *Sartori* ⁴) auch deutscherseits in Mischung mit Chlorsulfonmethylester als „C-Stoff“ angewandt worden.

Seiner Wirkung nach, die sich vor allem an den Schleimhäuten der Augen und Atmungsorgane zeigt, haben wir im Dimethylsulfat toxikologisch ein starkes Aetgift, das nach Art. 68 des K.U.V.G. in die Giftliste aufgenommen wurde und seit 1943 unter Position 12 der revidierten Giftliste der Schweiz. Ges. für chem. Industrie figuriert ⁵).

Dass die Wirkung des Dimethylsulfates schon seit längerer Zeit bekannt ist, zeigt eine Arbeit von *Weber* ⁶) aus dem Jahre 1902 „über die Giftigkeit des Schwefelsäuredimethylesters“. Weber stellte anhand von drei von ihm beobachteten Fällen Tierversuche an und beobachtete dabei vor allem zwei Wirkungen des Dimethylsulfates:

1. eine Allgemeinwirkung, die sich in heftigen convulsivischen Krämpfen, mit Nystagmus einhergehend, zeigte.
2. eine örtliche, heftig ätzende Wirkung an allen Applikationsorten, mit Entzündung der betroffenen Gewebe. Zugleich wurde eine intensive Wirkung auf die Respirationsorgane und Konjunktiven festgestellt.

Weber glaubte, es handle sich um eine dem ganzen Molekül eigentümliche Wirkung.

Erdmann ⁷) stellte später anhand weiterer Tierversuche bei der Dimethylsulfatverätzung erstmals eine Latenzzeit fest, ohne aber näher darauf einzugehen. Er untersuchte eingehend die Entstehungs-

bedingungen der Augenveränderungen. Zu diesem Zwecke wählte er sich zwei Versuchsanordnungen.

1. In der ersten wurde jeweils ein Auge des Versuchstieres durch Pflasterstreifen oder Lidnaht verschlossen, ev. auch durch Cocain anästhesiert. Die Tiere kamen darauf unter eine Glasglocke, in der 20 ccm Dimethylsulfat verdampft wurden.
2. In der zweiten Versuchsanordnung wurde jeweils ein Auge des betreffenden Tieres mit flüssigem Dimethylsulfat in der Augenbadewanne in Kontakt gebracht.

Es ergab sich:

Bei den Versuchen der 1. Anordnung: Latenzzeit 15—60 min.

Bei den Versuchen der 2. Anordnung: Latenzzeit ca. 10 min.

Für das Resultat der 2. Versuchsanordnung nahm Erdmann an, die Latenzzeit sei hier kürzer, weil die Dimethylsulfatdämpfe konzentrierter seien, da die Substanz näher am Auge und daher weniger mit Luft gemischt zur Wirkung gelange. Als Ergebnis seiner den Versuchen folgenden histologischen Untersuchungen findet Erdmann:

Parenchymatöse Hornhauttrübung, beruhend auf Oedem der Hornhautgrundsubstanz. Das Oedem ist Folge einer durch D. S. bewirkten Endothelläsion, die sich in hydropischer Degeneration und Ablösung der Endothelzellen zeigt. Die hin und wieder beobachtete Epithelablösung ist nicht typisch.

In einer zweiten Arbeit über D. S. berichtet *Erdmann*⁸⁾ von einigen Fällen, bei denen er u. a. Latenzzeiten von 6—7 Std. beobachten konnte. Er stellt die Latenzzeit in Parallele zu den bekannten Erscheinungen bei der elektrischen Ophthalmie.

*Lüthy*⁹⁾ berichtet über einen Fall von D. S.-Vergiftung: Ein junger Chemiker erleidet eine akute Vergiftung durch Platzen eines Behälters im Laboratorium. Zuerst hat der Patient nicht viel Beschwerden. Nach 3 Stunden tritt vollständige Amaurose ein, dann Ohnmacht. Nach 24 Stunden ist die Wirkung wieder völlig abgeklungen. Keine Spätsymptome. Von irgendwelchen Wirkungen auf den vordern Augenabschnitt wird nichts erwähnt.

Ueber eine ähnliche Beobachtung mit deutlichen Zeichen einer Allgemeinwirkung auf das Z. N. S. berichtet *Senn*¹⁰⁾: Im betref-

fenden Fall kam es neben einer ausgesprochenen Aetzwirkung auf Bindehaut und Hornhaut zu einer vorübergehenden, starken Herabsetzung des Sehvermögens (Fingerzählen in 50 cm beidseits), nach Senn wahrscheinlich infolge Zersetzung des D.S. in seine Komponenten Methylalkohol und Schwefelsäure durch Opticusschädigung. Die stark herabgesetzte Sehschärfe besserte sich nach retrobulbären Einpritzungen mit Acetylcholin rasch und war 15 Tage nach der Vergiftung wieder normal.

Bürki und *Wehrli*¹¹⁾ beobachteten ebenfalls D.S.-Verätzungsfälle mit mehreren Stunden dauernder Latenzzeit.

*Knapp*¹²⁾ zitiert einen Fall von D.S.-Verätzung, der langwierige Folgen hatte. Noch 2 Monate nach der eigentlichen Verätzung bestand Tränen und Lichtscheu, bei normalem Visus. Mit der Spaltlampe konnten tiefe, parenchymatöse Hornhauttrübungen festgestellt werden.

*Gillert*¹³⁾ zitiert folgende Fälle reiner Dimethylsulfatvergiftung: „Gegen 12 Uhr mittags ging in einem Arzneimittelgeschäft ein Behälter mit 10 kg Dimethylsulfat zu Bruch. Der Inhalt ergoss sich auf die Erde, benetzte aber auch die Kleidung eines Praktikanten. Dieser räumte mit der Inhaberin auf und ging darauf zum Umziehen nach Hause, während die Inhaberin und andere Personen mit Lauge aufwischten. 4 bis 5 Stunden später erkrankte sie, eine Arbeiterin und der Praktikant an Augenschmerzen, Schmerzen im Schlund und Hustenanfällen. Bald meldeten sich 8 weitere Personen mit ähnlichen Erscheinungen. Zunehmende Verschlimmerungen veranlassten abends Aufnahme sämtlicher Betroffener ins Krankenhaus. Die Augenlider des Praktikanten waren stark geschwollen, die Augenbindehaut heftig gerötet, Mund- und Rachenschleimhaut stark geschwollen. Es bestand eine diffuse Bronchitis, Pulsbeschleunigung und Steigerung der Reflexe. Hautrötungen und Oedeme der betroffenen Hautstellen. Am nächsten Tag Giemen und Pfeifen, teilweise Bronchialatmen, reichlicher Schleim, eitriger Auswurf, Trübung der Hornhaut, Blasenbildung an Stelle der Hautrötung, Vermehrung der Leukozyten auf 22000. Am 3. Tag Eiweiss im Harn, vereinzelte Erythrozyten, Schlund- und Brustschmerzen, starker Hustenreiz und Schluckbeschwerden. Die Heilung ging in

der nächsten Woche nur langsam voran. Kehlkopf und Augen besserten sich erst in der vierten Woche. Die Drogistin ging am dritten Tag an Bronchopneumonie zu Grunde. Die übrigen Personen erkrankten an mehr oder weniger schweren Erscheinungen der Atmungsorgane und Augen . . .¹³

Die von Gillert zitierten Vergiftungen zeigen uns in sehr charakteristischer Weise, dank der genauen Beobachtung der Fälle, die Auswirkungen des Dimethylsulfates auf den menschlichen Körper. Neben all den geschilderten Symptomen von Seiten der Atmungsorgane fallen auch hier die nach einer Latenzzeit von 4—5 Stunden auftretenden Augenveränderungen auf, die sich im Verlauf der Krankheitsentwicklung bis zur Hornhauttrübung steigern.

Bei zahlreichen ähnlichen Beobachtungen, die in der Literatur festgehalten wurden, sind es neben den Wirkungen auf den Respirationstraktus meist die lokalen Wirkungen nach Latenzzeit auf die Hornhaut oder die Schädigungen des Z.N.S., die hervorgehoben werden. Auf das Wesen der Latenzzeit an sich wird nie eingegangen.

Zur Allgemeinwirkung des D.S. auf das Z. N. S. noch kurz einige Bemerkungen: *Zangger*¹⁴⁾ unterscheidet gewerbliche Gifte, die infolge ihrer chemischen Eigentümlichkeit lokal reizen, gleichzeitig aber leicht in Verbindungen übergehen, wie sie im Körper auch sonst vorkommen, von solchen, die lokal reizen und zugleich eine Allgemeinwirkung ausüben.

D.S. ist nun, wie das ja schon Weber 1902 feststellte, ein chemischer Stoff mit dieser Doppelwirkung. Ueber den Mechanismus der Allgemeinwirkung des D.S. als Ester ist man heute im einzelnen noch nicht im klaren. *Flury* und *Zernik*²⁾ sind der Auffassung, dass Ester zunächst als ganze Moleküle wirken, wobei in hohem Grade physikalische Eigenschaften, wie Wasserlöslichkeit, Lipidlöslichkeit und Zersetzung durch Wasser eine Rolle spielen. Von Bedeutung für die Stärke der Wirkung scheint der Charakter, der in dem Ester vorhandenen Säure zu sein. Eine Sonderstellung nehmen die Methylester ein. Sie wirken im allgemeinen stärker giftig als die entsprechenden Homologen. Vermutlich spielt die Bildung von H_2SO_4 , CH_3OH und CHOH eine Rolle, die als Proto-

plasmagifte zugleich starke Reizstoffe für alle Schleimhäute darstellen.

Es ist uns durchaus verständlich, wenn bei einer plötzlichen Einwirkung von D.S., wie sie im zitierten Falle von Lüthy vorgekommen ist, lediglich starke zentralnervöse Vergiftungserscheinungen wie Konvulsionen, Bewusstlosigkeit und Amaurose auftreten können, als Resultat einer massiven, peroralen Aufnahme und Resorption des Giftes in den Kreislauf. Lokale Verätzungs-symptome können in diesem Falle vollständig fehlen, da die Augen durch das Explosionsereignis reflektorisch geschlossen werden.

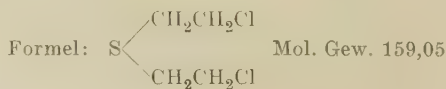
Nach *Lewin* und *Guillery* ¹⁵⁾ wird D. S. charakterisiert als starkes Aetzgift für alle Schleimhäute, insbesondere auch die Atemorgane, und als ein in geringer Menge selbst durch die Haut resorbierbares und zentral angreifendes Nervengift.

Seine Wirkung am Auge zeigt sich in Schmerzen, Tränen, den Zeichen einer Konjunktivitis, Epithelödem und parenchymatöser Hornhauttrübung. Seine Wirkung am Z.N.S. äussert sich in Form von Konvulsionen, in Bewusstlosigkeit, Amaurose und Nystagmus. Für uns wichtig ist die Tatsache, dass allen durch D. S. hervorgerufenen Augensymptomen eine stets mehrere Stunden dauernde Latenzzeit vorausgeht.

2. Yperit.

Ein in seiner Wirkung dem D. S. nahestehender Stoff ist das Dichlordiäthylsulfid, auch Yperit (weil erstmals bei Ypern von den Deutschen als Kampfstoff verwendet) oder Lost (weil von Lommel und Steinkopf als Kampfstoff empfohlen) genannt.

Yperit gehört zur Gruppe der Gelbkreuzkampfstoffe, d. h. zu jenen Stoffen, die ätzende, blasenziehende und geschwürbildende Eigenschaften aufweisen. Die wahrnehmbare Wirkung, speziell des Yperits, setzt erst nach Verlauf einiger Stunden ein und erstreckt sich auf die Augen, die Atemorgane und die Haut.



Yperit ist eine wasserhelle Flüssigkeit, leicht beweglich, in der Kälte kristallinisch erstarrend. Die Flüchtigkeit ist abhängig von der jeweiligen Temperatur. In reinstem Zustand ist Yperit ein fast geruchloser chemischer Körper. Das zu Kriegszwecken benutzte, dunkel gefärbte Produkt riecht mehr oder weniger nach Senf oder Knoblauch (daher der Name Senfgas). Nach längerem Aufenthalt in einem mit Yperit verseuchten Raum stumpft sich die Geruchsempfindung ab. Yperit ist leicht löslich in Fetten und Ölen, relativ unlöslich in Wasser. (Nach *Flury* und *Zernik* ²⁾).

In chemischer und physikalischer Beziehung sind nach *Muntsch* ¹⁶⁾ die hervorstechenden Eigenschaften von Yperit: Beständigkeit, Durchdringungskraft, Löslichkeit in fetten Substanzen und die Sesshaftigkeit. Für die Wahrnehmung von Senfgas fehlen alle Warnungszeichen, und nur durch den Geruch kann seine Anwesenheit festgestellt werden. Die auf die Haut gelangten Yperittropfen verraten sich durch keine Gefühlsempfindungen, sodass sie überhaupt meist nicht bemerkt werden. Darin liegt die Gefährlichkeit des Kampfstoffes. Yperit ist ein schweres Zellgift, besonders für Epithel, Kapillaren und Nerven. Es ist in diesem Zusammenhang unmöglich, auf das gesamte durch Yperit hervorgerufene Krankheitsgeschehen einzugehen. Was uns hier interessiert, sind die durch Yperit verursachten Augenschädigungen.

Wir erwähnen an dieser Stelle die zusammenfassende Darstellung von *Streiff* ¹⁷⁾, der Augenverätzungen durch Yperit in Dampfform von solchen in flüssiger Form unterscheidet. Bei den Verätzungen durch Yperitdampf werden von Streiff vier Phasen unterschieden:

1. Période de latence: absolut symptomlos.
2. Période de début: leichte Reizsymptome an Lidern und Bindehaut im Verlauf der nächsten 4—5 Stunden.
3. Période d'état: Auftreten von Zeichen der Verbrennung 1. und 2. Grades 8 Stunden nach Yperiteinwirkung.
4. Période terminale: Möglichkeit, dass alle Symptome langsam verschwinden: in leichten Fällen.

Möglichkeit, dass sich zum gesetzten Schaden eine Sekundärinfektion mit nachfolgender Ulceration und Perforation der Kornea hinzugesellt.

Nach *Gillert* ¹³⁾ verlieren durch Yperit geschädigte Gewebe gegenüber Bakterien an Widerstandsfähigkeit, so dass es gemäss der „Période terminale“ von Streiff leicht zu Sekundärinfektion kommen kann. Zu unterscheiden sind demnach bei schweren Verätzungen immer die primären, durch Yperit bedingten, von den sekundären, durch Bakterien erzeugten Schädigungen.

Die abgeschwächte Widerstandsfähigkeit gegenüber Bakterien wird nach *Flury* und *Zernik* ²⁾ auf die durch Yperit bewirkten örtlichen Kreislaufstörungen und Zellschädigungen zurückgeführt. Diese hemmen die Abwehrkräfte des Organismus und begünstigen das Entstehen von Sekundärinfektionen.

Yperit wirkt auf die Schleimhäute des Auges erst nach einer gewissen Latenzzeit, die nach *Gillert* ¹³⁾ von der persönlichen Empfindlichkeit und der einwirkenden Konzentration abhängt.

Reed ¹⁸⁾ empfand nach einem Aufenthalt von 45 Minuten in einer Konzentration von 1,2 mg Yperit pro Kubikmeter nach 12 Stunden Lichtscheu, Lidkrampf und Schnupfen. Die sich entwickelnde Konjunktivitis hielt einen Monat an, die Beschwerden verloren sich erst nach einem Vierteljahr. Die Erfahrungen des Krieges lehren, dass sich bei feldmässigen Konzentrationen nach ca. 4—8 Stunden die ersten Symptome in Form von Fremdkörpergefühl einzustellen pflegten. Dieses Gefühl gibt jeweilen zu Augenreiben Anlass. Bald folgt Tränen der Augen, Rötung der Konjunktiva und einige Stunden später Schwellung der Augenlider; besonders das Oberlid wird in der Folge so schwer, dass es durch eigene Kraft nicht mehr gehoben werden kann. Es entwickelt sich hochgradige Lichtscheu, so dass praktisch der Soldat kampfunfähig ist. Die Schädigungen betreffen während des Wachseins auch die Hornhaut, soweit sie im Bereich der Lidspalte liegt. Bei den im Schlaf Betroffenen zeigen sich die Verätzungen vornehmlich am unteren Teil des Bulbus. Eine genaue ophthalmologische Untersuchung, speziell die Inspektion der Kornea wird oft durch starke

Abwehrbewegungen erschwert. Häufig erscheint makroskopisch die Hornhaut unverändert, aber mittels Fluorescein lassen sich beginnende Oberflächenläsionen erkennbar machen. Im weiteren Verlauf der Augenerkrankung treten punkt-strichförmige, wolkige Hornhauttrübungen auf, die sich gegen das noch unveränderte Hornhautgewebe unscharf abgrenzen. Eine Zunahme der Trübungen im weiteren Verlauf der Erkrankung ist bezüglich der Schwere des gesetzten Schadens prognostisch ungünstig.

Weitere Wirkungen auf das Auge zeigen sich am Augenhintergrund. Man erkennt eine starke Erweiterung und Blutüberfüllung der Aderhautvenen. Eine Beteiligung der Netzhaut ist selten. Blutungen kommen nicht vor. Die im Augenhintergrund feststellbaren Kreislaufstörungen erlauben bezüglich des Allgemeinschadens auf den Körper offenbar gewisse prognostische Schlüsse.

Die Wiederherstellung des Auges erfolgt nur langsam. Meibom'sche und Zeiss'sche Drüsen bedecken nach einigen Tagen die Lidränder mit einem dicken, weissen Sekret. Oft kommt es zu Remissionen. Die Funktion des Auges nach Schädigung durch Lost in Dampfform stellt sich gewöhnlich wieder vollständig her, wenn auch eine besondere Empfindlichkeit auf äussere Umwelteinflüsse noch lange bestehen bleibt. Die Hornhauttrübungen verschwinden. Lichtscheu und Tränenfluss bei geringer Reizung können als Nachkrankheit monatelang bestehen bleiben.

Interessant sind die Beobachtungen, dass selbst noch 10 Jahre nach Augenverätzungen durch Lost Hornhauterkrankungen auftreten können. *Muntsch* ¹⁹⁾ berichtet über einen Fall, wo 4 Jahre nach der Gasvergiftung ein infektiöser Hornhautprozess auftrat, der schliesslich die Entfernung des Bulbus erforderlich machte. *Sommer* ¹⁹⁾ berichtet als Spätfolge einer Lostschädigung über Hornhauterkrankungen, die nach 6½ und nach 10 Jahren auftraten und sich durch eigenartige Gefässveränderungen der Augapfelbindehaut neben oberflächlichen und tiefen Hornhautdegenerationen auszeichneten. Es bestand zudem eine Hyposensibilität der Hornhaut. Die Krankheitsbilder glichen dem der Keratitis neuroparalytica.

Lost in flüssiger Form auf die Augenoberfläche gebracht bewirkt

rasch fortschreitende schwerste Veränderungen, die meist den Verlust des Sehorgans zur Folge haben.

Die Ansichten über den eigentlichen Wirkungsmechanismus der Gelbkreuzkampfstoffe sind nicht einheitlich. Allgemein kann nach *Flury* und *Zernik* ²⁾ gesagt werden, dass der Angriffspunkt des Yperitdampfes die Zellen der Schleimhäute von Augen und Atemorganen, sowie der äussern Haut sind. Flury bezeichnet ihn als Zellgift und spricht von einer durch den Kampfstoff verursachten völligen und irreversibeln Nekrotisierung der unmittelbar betroffenen Zellen und einer als Pathobiose bezeichneten langdauernden Schädigung weiterer Zellen, die in diesem Zustand ihre Funktionen nur mangelhaft erfüllen können, sich entweder regenerieren oder der Nekrobiose und dem Zelltod verfallen. Wir sehen aus der Verschiedenheit des Mechanismus, dass auch bei Yperitdampfeinwirkung die Latenzzeit nur eine relative sein kann, insofern als sie von Konzentration und Einwirkungszeit abhängig ist.

Die Erklärung des Mechanismus der Yperitverätzung wäre nach *Muntsch* ¹⁶⁾ einfach bei der Annahme einer intrazellulären Säureabspaltung. Man könnte annehmen, dass das Gift infolge seiner ausserordentlichen Lipoidlöslichkeit die Epithelzellen der Kornea als unzersetztes Molekül durchdringe, gleich wie Dimethylsulfat. In den Zellen würde es hydrolysiert, und erst seine Zerfallsprodukte würden die Schädigungen hervorrufen. Da wir wissen, dass das hydrolytisch gespaltene Yperit in Dichloräthylsulfoxyd und Chlorwasserstoff zerlegt wird, so käme wie bei anderen Reizgasen eine Salzsäurewirkung in Frage; denn das andere Zersetzungsprodukt ist offenbar harmlos. Der sehr hygroskopische Wasserstoff entzieht den benachbarten Geweben Wasser und führt so zur Zerstörung weiterer Zellen und zur Oedembildung.

Flury ²⁰⁾ ist aber der Ansicht, dass im Hinblick auf die sehr langdauernden, oft ausserordentlich schweren Gewebsveränderungen diese Erklärung einer einfachen HCl-Wirkung nicht genügt, besonders unter Berücksichtigung der nur geringen Mengen von HCl, die entstehen. Die Tatsache, dass Yperit direkt Kapillaren schädigt, lässt sich an der menschlichen Haut mikro- und makroskopisch anhand von Gefässlumenveränderungen, sowie an Blutaustritten

und Oedemen nachweisen. Daraus könnte geschlossen werden, dass das Epithel der Haut indirekt via geschädigtem Gefässapparat pathologisch verändert würde. Da wir nun aber wissen, dass die Hornhaut gefässlos ist, kommt somit nur eine direkte Beeinflussung ihres Epithels in Frage.

Nach der Ansicht von *Allen* ²¹⁾ reagiert das Senfgasmolekül direkt mit den Aminverbindungen des Protoplasmas und bildet mit ihnen neue, dauernde und feste Verbindungen. Der Zellstoffwechsel wird dadurch gestört und tut sich in der örtlichen Erkrankung der Gewebe kund. Nach *Muntsch* ¹⁶⁾ besitzt Yperit eine grosse Reaktionsfähigkeit gegenüber Aminen. Der Krankheitsprozess wird von ihm damit erklärt, dass durch funktionellen Ausfall wichtiger Aminoverbindungen in der Zelle (Kettung an Yperit) Pathobiose und Nekrose entstehe. Dank der Lipoidlöslichkeit vermag jedenfalls das Yperitmolekül in die Zellen einzudringen.

Braddley ²²⁾ glaubt an Abspaltung von Chlorionen und an eine nachfolgende Verschiebung der Wasserstoff - Ionenkonzentration nach der sauren Seite, was bewirkt, dass das Zelleiweiss durch die Proteasen angegriffen werden kann und folglich Autolyse eintritt.

Die Aetzwirkung des Yperits könnte zum Teil auch damit erklärt werden, dass die Sulfidgruppe bereits an der Augenoberfläche

zur Wirkung gelänge. Schwefeldioxyd $\begin{matrix} & \text{O} \\ & \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} & \end{matrix}$ hat die Eigenschaft,

die Schleimhäute der Augen und Atemorgane zu reizen. Der Mechanismus der Aetzwirkung am Auge kann verständlich gemacht werden, wenn man sich vorstellt, dass SO_2 auf der feuchten Hornhautoberfläche zu Schwefelsäure oxydiert wird. Diese wirkt ihrerseits reizend und ätzend, kann daher in höheren Konzentrationen selbst Nekrose erzeugen. Nach *Muntsch* ¹⁶⁾ ist aber bekannt, dass Yperit durch Oxydationsmittel, wie z. B. KMnO_4 und Chlorpräparate unter Hitzeentwicklung in ungiftige S-haltige Verbindungen zerlegt wird (Dichloräthylsulfon, Thiodiglykol), weshalb *Mohler* und *Hämmerle* ²³⁾ annehmen, dass nicht die Anwesenheit von Schwefel für die Aetzwirkung des Yperits verantwortlich gemacht werden kann.

Jedenfalls sind die Ansichten über den Wirkungsmechanismus des Yperits noch sehr geteilt. Hinsichtlich der Latenzzeit bei Yperit-

dampfverätzungen des Auges kann vorderhand gesagt werden, dass ein gewisses Zeitquantum notwendig ist, dem Yperit die Möglichkeit zu geben, den Zellstoffwechsel in irgend einer Weise so zu verändern, dass es objektiv zum Bilde der Augenverätzung kommen kann. Aber es wäre wohl verfehlt, wollte man die Ursachen der Latenzzeit nur den chemisch-physikalischen Eigenheiten des Yperits zuschreiben. Wir werden später sehen, dass besonders die anatomische Struktur und die Physiologie der Hornhaut für das Zustandekommen der Latenzzeit in Betracht gezogen werden müssen.

3. Diäthylaminoäthylchlorid.

Und nun zu den Augenschädigungen mit Diäthylaminoäthylchlorid:

Vorausgeschickt sei die Bemerkung, dass wir noch nirgends in der medizinischen Literatur Angaben über die Wirkung dieses chemischen Stoffes finden. Die in der Folge dargestellten Fälle sind wohl die ersten, sicher beobachteten; sie waren uns Anlass, sie im Zusammenhang mit dem bereits Erörterten und dem in der Folge noch zu diskutierenden Problem der Latenz zu besprechen und bilden die Basis der vorliegenden Arbeit.

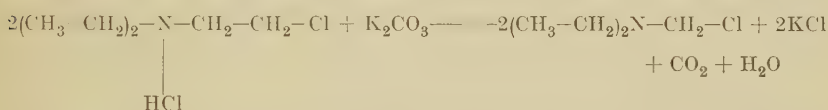
Ueber die chemisch-physikalische Natur und die technische Verwendung des Diäthylaminoäthylchlorids werden uns von zuständiger Stelle folgende Angaben gemacht:

Diäthylaminoäthylchlorid $(C_2H_5)_2N.CH_2.CH_2Cl$ dient dazu, um den Diäthylaminoäthylrest $(C_2H_5)_2N.CH_2.CH_2-$ in organische Verbindungen einzuführen. In seiner Reaktionsfähigkeit und in seiner Verwendung gleicht es in gewisser Hinsicht dem Dimethylsulfat $(CH_3)_2SO_4$, welches zur Methylierung organischer Verbindungen gebraucht wird. In freiem Zustand ist es nicht unverändert haltbar, weshalb es gewöhnlich in Form seines Hydrochlorides $HCl(C_2H_5)_2.N.CH_2.CH_2.Cl$ zur Verwendung gelangt, aus welcher es bei der Umsetzung durch Alkali in Freiheit gesetzt wird. Das Hydrochlorid des Diäthylaminoäthylchlorids ist eine kristallisierte Substanz, die bei Zimmertemperatur unverändert haltbar ist. Das mit Alkali daraus in Freiheit gesetzte Diäthyl-

aminoäthylchlorid ist eine flüchtige Substanz, welche bei 12 mm Druck bei 39 Grad siedet.

Da bisher keine Vergiftungsfälle mit dieser Substanz bekannt waren, erfolgte das Arbeiten mit ihr ohne besondere Vorsichtsmassnahmen.

Der betreffende Chemiker erhielt die Aufgabe, ein gewisses Quantum der freien Base herzustellen. Die Arbeit wurde im Laboratorium, einem ziemlich grossen Raum, nachmittags gegen 4 Uhr begonnen. Zusammen mit seinem Laboranten rührte er das Hydrochlorid des Diäthylaminoäthylchlorids in einen Kessel mit gelöster Pottasche, eine Arbeit, die nach seiner Aussage nur langsam vor sich ging. Der chemische Prozess, der sich vollzog, war folgender;



Während des Einrührens des Salzes in die gelöste Pottasche fiel sowohl dem Chemiker wie dem Laboranten lediglich ein merkwürdiger, nicht unangenehmer, aber auch nicht recht definierbarer Geruch auf. Irgendeine Reizung der Schleimhaut war nicht bemerkbar. Die Arbeit wurde bei Arbeitschluss unterbrochen, um sie am folgenden Tag weiter zu führen. Beide, Chemiker und Laborant, gingen völlig beschwerdefrei nach Hause.

Der 1906 geborene *Chemiker* hatte zunächst keinerlei Beschwerden. Gegen Abend empfand er leichten Brechreiz, gegen Mitternacht wachte er mit heftigen Reizerscheinungen im Bereich beider Augen und der Nase auf und klagte über etwas Atemnot. Die brennenden Schmerzen beider Augen und ein wässriger Schnupfen steigerten sich gegen Morgen und im Laufe des Vormittags. Am 11.12.46 um 11.30 Uhr konnte vom Augenarzt folgender Befund erhoben werden:

Der Patient ist ausser Stande seine Augen aktiv zu öffnen. Er wird deshalb von seiner Frau in die Sprechstunde geführt. Es besteht eine mässige Rötung und Schwellung der ganzen Gesichtshaut, vor allem der Lider. Beide Augen tränen. Infolge des hochgradigen Blepharospasmus können die Augen erst nach ausgiebiger Holocainanästhesie aktiv geöffnet werden. Es zeigt sich eine diffuse

Rötung des Bindehautsacks mit Schwellung der Uebergangsfalten und mässiger Chemose der Conjunctiva bulbi. Das Hornhautepithel ist in toto gestippt, im Bereich des Limbus sind an mehreren Stellen kleine Epithelnekrosen festzustellen. Die tieferen Teile des Auges scheinen, soweit sich das angesichts der Hornhauttrübung beurteilen lässt, frei von krankhaften Veränderungen zu sein. Die Sehschärfe beträgt beidseits etwa 0,5. Der Konjunktivalsack wird mit physiologischer Kochsalzlösung gespült, nachher 5% Targesinlösung instilliert, sowie alkalische Augensalbe mit einem Zusatz von basischem Percain und endlich Unguentolansalbe eingestrichen.

Die Nase zeigt eine mässige Rötung und Schwellung der Mucosa mit starker, vorwiegend wässriger Sekretion. Larynxeingang und Trachea sind gerötet. Die Stimmbänder frei beweglich. Der Patient klagt über eine ausgesprochene Anosmie. Sofortige Hospitalisation in der Augenabteilung des St. Claraspitals. Temperatur 37,8. Puls 84. Ueber den Lungen überall Vesiculäratmen, keine Rasselgeräusche. Der übrige objektive Befund ist vollkommen normal. Es wird täglich Calzium-Redoxon intravenös gespritzt. Der Patient erhält stündlich Paraffinöl in den Bindehautsack instilliert. Nachts wird Unguentolansalbe eingestrichen. Von Zeit zu Zeit müssen der Schmerzen wegen auch Pantocaintropfen verabreicht werden.

Unter dieser Therapie tritt rasch eine subjektive und objektive Besserung ein. Die Lider schwellen ab, die Chemose bildet sich zurück. Ein aktives Oeffnen der Augen ist allerdings erst vom 3. Tage an möglich. Zunächst muss selbst bei geschlossenen Lidern eine dunkle Brille getragen werden. Die Rötung des Bindehautsacks und das Tränen gehen nur langsam zurück. Immerhin kann der Patient am 18.12.46 aus der Spitalbehandlung entlassen werden. Anfangs Januar ist unter Targesin-Privin-Instillation und nächtlicher Unguentolansalbenapplikation der Zustand zwar gebessert, die Beschwerden — Lichtscheu, Tränen — aber immer noch so ausgesprochen, dass der Patient arbeitsunfähig ist. Es lässt sich noch ein leichtes Epithelödem der Hornhaut in den zentralen Partien nachweisen, sowie eine feine Trübung der Hornhautgrundsubstanz, die bis ins vordere Fünftel reicht. Die Hornhautsensibilität erweist sich als normal. Die Sehschärfe beträgt rechts nach Korrektur einer

Kurzsichtigkeit von -4 dptr 0.8, links 1.0. Ab Mitte Januar ist der Patient soweit wiederhergestellt, dass er die Arbeit aufnehmen kann. Die Hornhauttrübung ist vollkommen verschwunden. Einzig der Bindehautsack weist noch vermehrte Rötung auf und der Patient neigt zu vermehrter Tränenabsonderung und klagt noch über Verminderung der Riechfähigkeit.

Am 2.4.46 konnte der Chemiker aus der Behandlung entlassen werden, nachdem sowohl die subjektiven Beschwerden verschwunden, als auch der objektive Befund am Auge sich als völlig normal erwies. Auch die rhinolaryngologische Kontrolluntersuchung konnte nichts Krankhaftes ermitteln, insbesondere erwies sich der Geruchssinn wieder als vollständig intakt.

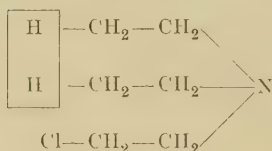
Bei dem 1928 geborenen *Laboranten* war der Verlauf im Prinzip der gleiche. Im ganzen erwies sich jedoch die Schädigung des äusseren Auges als etwas schwächer. Vor allem war die Beteiligung des Hornhautparenchyms ausgesprochen geringer. Die Behandlung des Patienten war dieselbe. Der junge Mann konnte ebenfalls Mitte Januar seine Arbeit wieder ohne grössere Beschwerden in vollem Umfange aufnehmen. Schon Ende Dezember betrug die Sehschärfe beidseitig 1,25. Otorhinolaryngologisch war der Befund annähernd derselbe, wie beim Chemiker. Die Geruchsinnstörung jedoch weniger ausgesprochen. Schnupfen, Husten und Anosmie waren schon am 20.12.45 vollkommen verschwunden.

Es handelt sich somit in beiden Fällen um eine nach einer Latenzzeit von etwa 6—8 Stunden aufgetretene Verätzung ersten bis zweiten Grades im Bereich der Gesichtshaut, der Lider und des äusseren Bulbusabschnittes. Gleichzeitig stellte sich eine mit katarrhalischen Erscheinungen verbundene Reizung der Schleimhäute der oberen Luftwege ein; die starke Beteiligung der Nasenschleimhaut gab Anlass zu einer vorübergehenden ausgesprochenen Anosmie. Am Auge war besonders auffällig die starke Trigeminalreizung, welche Anlass gab zu einem hochgradigen Blepharospasmus. Die Aetzwirkung an der Hornhaut beschränkte sich nicht nur auf das Epithel, sondern führte auch zu reversiblen Trübungen des oberflächlich gelegenen Hornhautparenchyms. Sämtliche Veränderungen erwiesen sich als verhältnismässig rasch rückbildungsfähig.

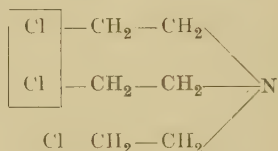
Im Zusammenhang mit den geschilderten Augenverätzungen durch Diäthylaminoäthylchlorid sei kurz auf das Trichlortriäthylamin (T.T.A.) hingewiesen, das chemisch-strukturell dem Diäthylaminoäthylchlorid verwandt ist.

Vergleichen wir die beiden Formeln,

Diäthylaminoäthylchlorid



Trichlortriäthylamin



so fällt auf, dass der chemische Unterschied des T.T.A. lediglich im Ersatz zweier H-Atome durch zwei Chlor-Atome besteht. Die strukturelle Aehnlichkeit beider Verbindungen gibt zur Vermutung Anlass, dass auch T.T.A. eine Substanz darstellt, die geeignet ist, Augenschädigungen nach Latenzzeit hervorzurufen. Angaben über T.T.A. sind vorderhand noch sehr spärlich. Aus einer Arbeit von *Kyle Ward jr.*²⁴⁾ geht hervor, dass T.T.A. dank seiner Eigenschaften als ätzende und blasenziehende Substanz in die Gruppe der Gelbkreuzkampfstoffe einzureihen wäre. T.T.A. wirkt nach *Kyle Ward* erst nach einer 5-stündigen Latenzzeit.

Nach *Mohler* und *Hämmerle*²³⁾ ist T.T.A. eine ölige, farblose Flüssigkeit, die einen geranienartigen Geruch aufweist. Die Flüssigkeit ist in reinem Zustand nicht unverändert haltbar, weshalb sie in Form ihrer HCl-Verbindung aufbewahrt wird. Durch Alkali kann daraus T.T.A. in Freiheit gesetzt werden. *Mohler* und *Hämmerle* charakterisieren T.T.A. als einen Stoff, dessen Wirkung mit derjenigen des Yperits in Parallele gesetzt werden kann. Die beiden Autoren untersuchten die Hautwirkung des T. T. A. und kamen dabei zu folgendem Resultat: 1 Tropfen T.T.A., auf die Haut gebracht und sofort wieder abgewaschen, bewirkt erst nach einer gewissen Zeit schwaches Brennen der betreffenden Stelle. Für eine fragliche Augenwirkung des T.T.A. spricht die Beobachtung, dass angeblich beim Experimentieren mit dem Stoff einer von ihnen an

einer Konjunktivitis erkrankte, die zeitlich mit dem Arbeiten mit T.T.A. in Zusammenhang gebracht werden konnte. Das Vorkommen der Latenzzeit bei T.T.A.-Hautverätzungen ist sichergestellt. Mohler und Hämmerle zitieren folgenden Fall:

Einer ihrer Laboranten, der anlässlich einer Geruchsprobe von T.T.A. seine Nase in direkte Berührung mit der Flüssigkeit brachte, stellte am anderen Tag leichte Rötung und geringe Druckdolenz der betreffenden Hautstelle fest. Zwei Tage nach dem Unfall zeigte sich die mit T.T.A. in Kontakt gekommene Hautstelle sichtlich verätzt. Die krankhafte Erscheinung besserte sich im Laufe der nächsten Tage bis zur vollständigen Heilung:

Nach Mohler und Hämmerle ist die Hautwirkung des T.T.A. und des Yperits an die „ $\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—Cl}$ —Gruppe“ gebunden und nicht an Schwefel, da einerseits das ungiftige Thiodiglykol, ein Oxydationsprodukt des Yperits, schwefelhaltig ist, andererseits T.T.A. in seinem Molekül gar keinen Schwefel enthält.

Mit einiger Bestimmtheit kann gesagt werden, dass T.T.A. ein chemischer Körper ist, der gleich den schon besprochenen Substanzen Dimethylsulfat, Yperit und Diäthylaminoäthylchlorid Augenverätzungen nach Latenzzeit hervorzurufen im Stande ist. Entsprechende Versuche fehlen noch bis heute.

4. Kurzwellige Strahlen.

Im Zusammenhang mit den Augenverätzungen durch die bereits angeführten chemischen Verbindungen befassen wir uns in der Folge noch mit den Augenschädigungen durch strahlende Energie, insbesondere durch kurzwellige Strahlen.

Es mag merkwürdig erscheinen, dass aus physikalischer Ursache das Krankheitsbild der Keratitis actinica entsteht, das eine so auffallende Aehnlichkeit mit den eben besprochenen chemisch bedingten Keratitiden hat. Schon *Weber* ⁶⁾ verglich die Dimethylsulfatverätzung mit der längst bekannten Ophthalmia electrica. Weil beide, chemische und physikalische Wirkung letzten Endes zum ähnlichen Krankheitsbild, einer nach Latenzzeit auftretenden parenchymatösen Hornhauttrübung mit all ihren Begleitsymptomen am äusseren

Auge führen können, sehen wir uns veranlasst, die Augenschädigungen durch kurzwellige Strahlen in diesem Zusammenhang zu besprechen.

Nach *Lenz* ²⁵⁾ erstreckt sich der kleine, sichtbare Teil des riesigen Gesamtspektrums auf den Wellenbereich von ca. 760—400 $m\mu$. An das Rot des sichtbaren Spektrums schliesst sich das unsichtbare Ultrarot (Wärmestrahlen) an, dessen Wellenlängen von ca. 760—1300 $m\mu$ als kurzwelliges, von 1300—60000 $m\mu$ als langwelliges Ultrarot bezeichnet werden. Nach dem Violett des sichtbaren Spektrums folgt das unsichtbare Ultraviolett mit einem langwelligen Bezirk von 400 bis ca. 314 $m\mu$ und einem kurzwelligen Bezirk von 314—100 $m\mu$.

Hartinger ²⁶⁾ teilt hinsichtlich der Wirksamkeit auf das Auge das Spektrum in fünf physiologische Gruppen:

1. Das langwellige Ultrarot mit Wellenlängen über 1300 $m\mu$ schädigt die äusseren Teile des Auges nur bei übermässiger Verdichtung.
2. Das kürzerwellige Ultrarot mit Wellenlängen zwischen 1300 bis 760 $m\mu$ führt bei grosser Intensität zu schweren und dauernden Schädigungen der Iris, Linse, Netzhaut und Aderhaut.
3. Das sichtbare Licht von 760—400 $m\mu$ hat bei starker Intensität Blendung des Auges und Rotschen zur Folge.
4. Das langwellige Ultraviolett von ca. 400—314 $m\mu$ Wellenlänge ist auch bei hoher Intensität verhältnismässig harmlos; es führt keine nennenswerte und jedenfalls keine dauernde Schädigung des Auges herbei.
5. Das kurzwellige Ultraviolett mit Wellenlänge unter 314 $m\mu$ kann starke Bindehaut- und Hornhautentzündungen verursachen, die aber nach einiger Zeit wieder abklingen.

Allgemein kann bezüglich des Wirkungsortes gesagt werden, dass ein Strahl nur dort zu physiologischer und pathologischer Wirkung gelangt, wo er absorbiert wird (*Birch-Hirschfeld* ²⁷⁾)

Die Tatsache, dass jeder leuchtende Körper nicht nur sichtbare, sondern auch Strahlen grösserer und kleinerer Wellenlängen als Lichtstrahlen emittiert, bedeutet, dass wir unter Lichtwirkung auch

die Effekte der angrenzenden ultravioletten und ultraroten Strahlen verstehen (*Staehelin* ²⁸).

Der Gehalt des Tageslichtes an den verschiedenen Strahlen ist ausserordentlich wechselnd. Er ist bedingt durch die Stellung der Sonne, durch die Bewölkung des Himmels, durch Jahreszeit, Höhenlage und Gegend des Beobachtungsortes. Mit zunehmender Meereshöhe nimmt der Gehalt der Sonnenstrahlen an ultravioletten Strahlen erheblich zu. Beim Durchgang durch die Atmosphäre verliert der kurzwellige Teil des Spektrums nach den Messungen von *Birch-Hirschfeld*, *Vogt* und *Dorno* (alle ²⁹) durchschnittlich 40 %. Die Zahl der ultravioletten Strahlen ist demnach am grössten, wenn die Sonne hochsteht, da ja dann die zu durchlaufende Luftschicht am dünnsten ist. Alle diese Tatsachen spielen für das Zustandekommen der sogenannten Schneeblindheit eine entscheidende Rolle.

Innerhalb der ganzen, von der Sonne ausgehenden Strahlenenergie, sichtbarer und unsichtbarer Strahlen, unterscheiden wir zwei charakteristische Wirkungen auf den Körper:

1. Die Wärmewirkung der Strahlen von ca. 34000—400 m μ Wellenlänge.
2. Die photochemische Wirkung der Strahlen von 400—90 m μ Wellenlänge.

Mit anderen Worten heisst dies, dass praktisch ultrarote langwellige und kurzwellige sowie sichtbare Strahlen von uns als Wärme empfunden werden, während die ebenfalls mit den sichtbaren Strahlen emittierten ultravioletten, kurzwelligen Strahlen im Stande sind, unseren Körper chemisch zu beeinflussen, ohne dass wir zunächst subjektiv etwas empfinden.

Sehr schön zeigen sich diese zwei Reaktionstypen der Lichtstrahleneinwirkung beim Lichterythem. Nach *Staehelin* ²⁸) unterscheiden wir:

1. Das während der Bestrahlung oder unmittelbar nachher auftretende Erythem, das nach wenigen Stunden wieder verschwindet. Es stellt ein Wärmeerythem dar, das teilweise der Ausdruck der Reaktion der Blutgefässe auf die Hitze Wirkung, des Ausgleichs der Temperaturstörung ist, teilweise aber auch (bei längerer Dauer) nach dem Aufhören der Er-

wärmung als Nachlassen des Gefässtonus infolge der Wärme gedeutet werden muss.

2. Das erst nach einer Latenzzeit von mehreren Stunden auftretende Lichterythem, das sog. photochemische Exanthem.

Das photochemische Exanthem kann dem Scheine nach auch ohne Latenz aus dem Wärmeerythem hervorgehen, wenn diese lange dauert, z. B. nach langen Gletscherwanderungen. Das photochemische Exanthem wird nur durch den ultravioletten Anteil der von der Sonne ausgehenden Strahlenmenge erzeugt.

Die Tatsache, dass die photochemisch wirkenden Strahlen gemäss der 5. physiologischen Gruppe von Hartinger starke Bindehaut- und Hornhautentzündungen nach Latenzzeit verursachen, gibt uns die Berechtigung, sie mit der Wirkung von Dimethylsulfat, Yperit und Diäthylaminoäthylchlorid in Parallele zu setzen.

Genet ³⁰⁾ charakterisiert die durch kurzwellige Strahlen bewirkten Augenveränderungen dadurch, dass sie sich nur nach einer Art Inkubation manifestieren im Gegensatz zu den Schädigungen durch Hitze, die sofort wirkt. Die Verschiedenheit der Wirkungsweise liegt in der Wellenlänge, resp. in der Reaktionsweise des die betreffenden Strahlen absorbierenden Gewebes. Die Möglichkeit der Schädigungen durch kurzwellige Strahlen sind mannigfaltig. Es sei an dieser Stelle erinnert an das Auftreten der Keratitis actinica nach Gletscher- und Schneewanderungen bei starker Sonnenstrahlung, nach Arbeit mit dem elektrischen Lichtbogen bei Schweissern, nach Aufenthalt in grell beleuchteten Räumen, wie Filmstudios und Bühnen etc. Immer gleichen sich die Krankheitsbilder auffallend. Meistens 5 bis 10 Stunden nach der eigentlichen Schädigung bemerken die Patienten, häufig nachts aus dem Schlaf erwachend, Stechen und „sandiges“ Gefühl unter den Augenlidern. Die Konjunktiven röten sich zunehmend, es treten frontale Kopfschmerzen und Lichtscheu ein, in schweren Fällen Chemosis und Blepharospasmus. Durch Anfärbung mit Fluorescein-Na. oder mit Hilfe der Spaltlampe können Hornhautepithelläsionen sowie Hornhauttrübungen festgestellt werden und zwar hauptsächlich im Bereich der Lidspalte, also dort, wo die Strahlen zur Wirkung gelangen konnten. Starke Schmerzen verleihen dem Krankheitsbild zunächst

einen schwerwiegenden Charakter. Alle diese Symptome verschwinden aber bei sachgemässer Behandlung im Verlaufe weniger Tage.

Das Wesen der durch Strahlen hervorgerufenen Körperschädigungen verständlich zu machen, ist nicht einfach, umso mehr, als wir es im Falle der Einwirkung kurzwelliger Strahlen mit einem physikalischen Reiz zu tun haben, der einen chemischen Effekt bewirkt.

Kroetz ³¹⁾ weist auf die Aehnlichkeit der Wirkungen von Licht-, Röntgen- und Wärmestrahlen auf die Mineralbestandteile des Blutes mit denen der parenteralen Eiweissstherapie hin und vermutet bei allen eine Eiweisschädigung mit ihren reaktiven Folgen als Ursache der günstigen und ungünstigen Effekte. *Pincussen* und *Rothmann* ³²⁾ nehmen an, es handle sich um reflektorische Beeinflussung des vegetativen Nervensystems, sei es im Sinne einer Sympathicusreizung oder im Sinne einer Sympathicushypotonie. Nach *Genet* ³⁰⁾ könnten im Speziellen die Schädigungen des vorderen Bulbusabschnittes auf zelluläre Veränderungen in der von den Strahlen getroffenen Gewebsstruktur zurückgeführt werden. Diese würden auf einer Verschiebung elektrischer Ladungen der die Zellen aufbauenden Atome beruhen.

Nach der Quantentheorie von Planck nimmt man an, dass strahlende Energie nicht ein kontinuierlicher Vorgang sei, sondern dass die vom Energiezentrum emittierten Strahlen als einzelne Quanten auf das in ihrem Strahlungsbereich liegende Objekt auftreffen. Diese Quanten, oder Photonen, als Träger elektrischer Ladungen sollen befähigt sein, beispielsweise im Innern von Kristallen Elektronen von den Kristallatomen abzulösen, ein Vorgang, den man „innern Photoeffekt“ bezeichnet (*Wessel* ³³⁾). Uebertragen wir die Plank'sche Theorie auf das Auge, so wäre es also möglich, dass Strahlenquanten als Träger elektrischer Ladungen an den Atomen des die Strahlen absorbierenden Gewebes, der Hornhaut, die ihrerseits auch Träger positiver und negativer elektrischer Ladungen sind, Ionisationsphänomene hervorzurufen im Stande wären. Durch diese Aenderung würden die Aciditätsverhältnisse, d. h. der pH-Wert der aktuellen Reaktion beeinflusst, so dass wir schlussendlich durch strahlende Energie einen chemischen Effekt zu erwarten hätten.

Dass man durch kurzwellige Strahlen in Form einer Keratitis einen chemischen Effekt erzielen kann, ist sicher; wie und wo die Auslösung dieses Effektes erfolgt, weiss man bis heute noch nicht.

Nach *Barink* ³⁴⁾ reichen die physikalischen Kräfte und Gesetze in Wirklichkeit in die tiefsten Tiefen der eigentlichen Lebensvorgänge hinein. Nur sind es zumeist Kräfte, die sich der unmittelbaren Wahrnehmung durch unsere Sinne entziehen. Vor allem spielen in den Lebensvorgängen fast sämtliche Erscheinungen der Molekularphysik, d. h. die Gesetze der Diffusion und Osmose, Elastizität und Festigkeit, der Kapillarität, Adhäsion und Absorption eine entscheidende Rolle. Ferner sind es auch elektrische Vorgänge sehr verwickelter Art, die die Lebensäusserungen beeinflussen. Erinnert sei hier an elektrische Erscheinungen in erregten Nerven, an Muskelströme, die direkt messbar sind, an nachweisbare, schwache elektrische Ströme bei der Herztätigkeit (EKG) sowie an die elektrischen Vorgänge im Sehorgan, die im Elektroretinogramm (ERG) dargestellt werden können. Nach *Kohlrausch* ³⁵⁾ handelt es sich bei den elektrischen Erscheinungen am Auge kurz um folgende Tatsachen: wird mit unpolarisierbaren Elektroden von je einem Punkt der Kornea und des Fundus oculi zu einem Galvanometer abgeleitet, so findet sich eine Potentialdifferenz von einigen Millivolt, die im Allgemeinen eine solche Richtung hat, dass die hintere Augenhälfte — bezogen auf den äusseren Schliessungskreis — negativ ist. Diese feststellbare Potentialdifferenz wird Bestandstrom, Dunkelstrom oder Ruhestrom des Auges genannt. Belichtet man das Auge, so resultiert eine gewöhnlich mehrphasische Verstärkung des Bestandstromes, die als Belichtungsstrom, photoelektrischer Strom oder Aktionsstrom genannt wird. Ausser den Aktionsströmen des Bulbus kommen noch solche des Nervus opticus vor. Die Untersuchungen über die elektrischen Vorgänge im Auge haben eine Reihe wichtiger Beziehungen der Augen bezw. Optikusströme zu den Gesichtswahrnehmungen klargestellt.

Diese von unseren Sinnen bis heute nicht wahrnehmbaren, unsichtbaren physikalischen Grundlagen der Lebensvorgänge werden durch die Tatsache erhellt, dass die für uns sichtbaren, mit dem eigentlichen Leben verknüpften chemischen Vorgänge sich letzt-

endlich auch zwischen den Atomen und Molekülen der Körpersubstanzen abspielen. Nach den heutigen Kenntnissen der Naturforschung treffen sich folglich beide Wissenschaften, Physik und Chemie im Gebiet der Atom- und Molekulartheorie (*Barink* ³⁴). Ein in einem Organ ablaufender, physikalisch registrierbarer Lebensprozess ist zugleich mit chemischen Vorgängen verbunden. Es gibt kein Leben, ohne dass nicht fortwährend chemische Prozesse stattfinden. Assimilation und Dissimilation sind Grundfunktionen der Zelle. Alle diese Prozesse dürfen aber nicht willkürlich ablaufen, sondern müssen nach einem feststehenden, mit dem Leben vereinbaren Plane erfolgen. Der Organismus ist empfindlich gegen allerlei Störungen von aussen, die die Grenzen des Physiologischen durchbrechen. Temperatur, Feuchtigkeit, einige Photonen, chemische Substanzen — alle sind im Stande, den Chemismus des Körpers nach der unphysiologischen Seite hin zu verändern. Wir bezeichnen sie daher als „Gifte“.

Zellen sind kolloide Systeme, d. h. sie enthalten weder eigentliche Lösungen noch grobe Suspensionen fein verteilter Substanzen, sondern jenen eigentümlichen Zwischenzustand der materiellen Zerteilung, den man als kolloidale Lösung bezeichnet. Der so gelöste Stoff findet sich dabei in so feiner Verteilung, dass er eine enorme Oberflächenentwicklung aufweist. In Gegensatz zur molekularen gehen bei kolloidaler Verteilung die spezifischen Eigenschaften der gelösten Substanz nicht verloren. An den riesigen Oberflächen kolloidal gelöster Substanzen hängen enorme elektrische Ladungen. Dies hat zur Folge, dass Kolloide gegen Aenderungen des elektrischen Zustandes sehr empfindlich sind. Eine geringe Aenderung, z. B. der Konzentration eines im betreffenden System enthaltenen Elektrolyten (Säure, Base, Salz) kann bereits starke Wirkungen auslösen.

In solch verwickelten Stoffsystemen kommt es nach *Barink* ³⁴) leicht zu sogenannten „chemischen Wellen“, d. h. ein einziger Prozess veranlasst die Nachbarschaft zu einer ebensolchen Umwandlung. Es können Kettenreaktionen ausgelöst werden, d. h. eine primär erfolgte Umsetzung ruft durch ihr Reaktionsprodukt mehrere andere hervor.

Wo letztendlich die Anstösse zur Auslösung dieser physiko-chemischen Vorgänge anzusetzen haben, an Zellmembranen oder im Zellinnern, ist ungewiss.

Rückblickend können wir feststellen, dass die Keratitis actinica, ein durch das physikalisch-chemische Phänomen von kurzweiligen Strahlen hervorgerufenes Krankheitsbild, den Verätzungen durch Dimethylsulfat, Yperit und Diäthylaminoäthylehlorid gleichzusetzen ist. Eine oft bis 10-stündige Latenzzeit gibt ihr dabei das charakteristische Gepräge.

*

Nachdem wir bisher von schädigenden Agentien auf den vorderen Augenabschnitt gesprochen haben und feststellen konnten, dass chemische und physikalische Umwelteinflüsse das klinische Bild einer parenchymatösen Hornhauttrübung mit Epithelödem und den Zeichen einer Konjunktivitis hervorzurufen im Stande sind, beschäftigten wir uns in der Folge mit der diesen Keratitiden vorausgehenden und sie charakterisierenden Latenzzeit. Dabei soll lediglich auf die Möglichkeiten hingewiesen werden, die uns für die Erklärung dieses Phänomens mehr Klarheit zu schaffen geeignet scheinen.

Latenz ist ein klinisch-bakteriologischer Begriff und bedeutet nach *Doerr* ³⁶⁾ das Fehlen krankhafter Erscheinungen, welche entweder durch direkte Beobachtung erfasst werden können oder im Allgemeinbefinden des Patienten, im Gefühl des Krankseins, zum Ausdruck kommen. Rein phänomenologisch, d. h. ohne Rücksicht auf den Mechanismus der Latenz, lassen sich die möglichen Fälle latenter Infektionen in ein System ordnen.

Als Ursache werden nach *Doerr* ³⁷⁾ folgende Möglichkeiten angegeben:

1. Die Latenz kann sich als Vorläufer einer Infektionskrankheit manifestieren und bedeutet dann gleichzeitig die sog. Inkubationszeit der betreffenden Krankheit.
2. Die Latenz ist die Folge einer überstandenen Infektionskrankheit. Sie wird meist als Ausscheidertum bezeichnet.

weil die im Organismus befindlichen Erreger mit den Sekreten und Exkreten in die Aussenwelt abgegeben werden.

3. Die Latenz bildet das Intermediärstadium im Verlaufe einer Infektionskrankheit, besonders bei intermittierendem und recidivierendem Charakter derselben.
4. Die Latenz bildet ein selbständiges Geschehen und äussert sich in Ausscheider- und Keimträgertum. Dabei können Uebergänge stattfinden.

Für das Latentwerden einer Infektion spielen sowohl Faktoren des Erregers, als auch Faktoren des Wirtes eine entscheidende Rolle, unter denen besonders die Lokalisation des Infektes im Wirtsorganismus von Bedeutung ist.

Für einen Vergleich der Latenzzeit bei Augenverätzungen mit der Latenzzeit bei Infektionskrankheiten in Bezug auf das System nach Doerr kommt lediglich die Möglichkeit in Frage, dass Gemeinsamkeiten mit der Latenzzeit als Inkubationsphase vorliegen. Bei einem solchen Vergleich stossen wir aber bereits auf einen wesentlichen Unterschied der beiden Mechanismen. Die Inkubationsphase der Infektionskrankheiten ist abhängig:

1. von der Zahl der erregenden Agentien,
2. gemäss der spezif. Inkubationszeiten von der Art des Erregers.

Durch den Uebertragungsakt gelangen unter natürlichen Verhältnissen meist nur wenige, häufig sogar nur vereinzelt Keime in den Organismus. Solange sie sich nicht vermehren, lösen sie keine sinnfälligen Reaktionen aus. Die Mikrobenvermehrung ist somit eine Bedingung der pathologischen Auswirkung und die Inkubation definitionsgemäss die Zeit, welche nötig ist, damit dieser Vermehrungsprozess den pathogenen Schwellenwert überschreitet.

Im Gegensatz dazu haben wir es bei der Latenzzeit in unserem Falle mit einem klinischen Symptom zu tun, das nicht auf einer Vermehrung seiner auslösenden Faktoren, sondern auf chemisch-physikalischen Reizphänomenen beruht. Für die Latenzzeit sind Konzentration und Einwirkungszeit, gemäss der Haber'schen Formel, von entscheidender Bedeutung. Wir können sagen, dass es sich bei der Erzeugung der in Frage stehenden Hornhautschädigungen um Gewebsreize handeln muss, die einerseits nicht so

massiv sein dürfen, dass sie momentan die Organstruktur zerstören und somit den betroffenen Gewebsstoffwechsel augenblicklich lahmlegen, die aber andererseits doch so intensive Reize darstellen müssen, dass sie im Stande sind, pathologische Erscheinungen hervorzurufen. Man darf wohl mit Recht von „chemisch-physikalischen Mikrotraumen“ sprechen. Mit der Erkenntnis dieser Tatsache sind wir aber dem Mechanismus der pathologischen, während der Latenzzeit ablaufenden Prozesse nicht näher gekommen, und es stellt sich uns die Frage, ob vielleicht dieser Erscheinungskomplex als allergisches Phänomen aufgefasst werden kann. Wir kennen ja seltene Fälle, wo eine Serumkrankheit nicht erst nach Reinjektion, sondern schon nach einer 1. Injektion auftritt, und zwar auch nach Latenz, bzw. Inkubationszeit. Dosis des Serums und die Einverleibungsart spielen dabei eine Rolle. Die Latenzzeiten schwanken zwischen 3 und 20 Tagen. Die klinischen Manifestationen gleichen denen mancher Infektionskrankheiten, weshalb *Pirquet*³⁸⁾ darauf hinwies, dass ein kausaler Zusammenhang zu bestehen scheine, in dem Sinne, dass die als Fremdsubstanzen wirkenden Eiweisskörper des Pferdeserums die Produktion spezifischer Antikörper auszulösen im Stande sind. Diese Proteine wirken als Antigene, und die Latenzzeit kann gleichsam als „Termin der Antikörperbildung“ aufgefasst werden. Was das schädigende Agens darstellt, ist nicht ohne weiteres zu entscheiden. Es wird die Möglichkeit in Erwägung gezogen (*Werthemann*³⁹⁾), dass das als Antigen wirksame Serum zur Antikörperbildung nicht ganz verbraucht wird und der Ueberschuss nach Ablauf der Latenz mit dem Antikörper zu reagieren im Stande ist.

Aetzwirkung nach Latenz könnten wir uns durchaus als allergisches Phänomen vorstellen. Die Erklärung dafür bestände darin, dass die zur Einwirkung gelangenden chemischen Umweltfaktoren als solche das von ihnen getroffene Gewebe gar nicht selbst so schädigten, dass wir primär, wie bei den Säuren und Laugenverätzungen mit einer Zellzerstörung zu rechnen hätten, sondern die betreffenden schädigenden Agentien wären, dank ihrer chemischen Struktur und ihrer physikalischen Eigenschaften als flüchtige, lipoidlösliche, leicht zersetzliche und sehr reaktionsfähige Substanzen

im Stande, gewisse Eiweisskomponenten des Protoplasmas oder der Zellmembranen zu verändern. So könnte etwa eine Eiweisskoppelung dadurch zustandekommen, dass beispielsweise H-Atome der Aminosäuren durch Alkylreste des Dimethylsulfates und Diäthylaminoäthylchlorides ersetzt würden; für Yperit und kurzwellige Strahlen käme dieser Modus natürlich nicht in Frage. Allgemein müsste man annehmen, dass die Eukolloidität durch die gesetzten chemisch-physikalischen Einwirkungen gestört würde, was für den Organismus bzw. das R.E.S. ein Reiz bedeuten würde. Dieser wäre im Stande, einen entsprechenden Effekt auszulösen. Wir müssten also, um Aetzwirkungen nach Latenzzeit als allergisches Phänomen aufzufassen, die in ihrem physiologischen Zustand gestörten Kolloide, sehr wahrscheinlich ihre Eiweisskomponenten als funktionierende Antigene betrachten, die ihrerseits die Fähigkeit hätten, spezifische Antikörper zu bilden. Wiederum wäre die mehr oder minder lange Latenzzeit als Termin der Antikörperbildung aufzufassen. Zum manifesten Schaden würde es kommen, wenn das zur Antikörperbildung nicht vollständig verbrauchte Antigen mit dem gebildeten Antikörper zur Reaktion gelänge, eine Erklärung, wie sie auch für die Serumkrankheit nach Erstinjektion gegeben wird.

Jedenfalls ist es durchaus möglich, dass im Moment, wo der Verätzungsschaden nach Verstreichen einer mehrstündigen Latenzzeit offensichtlich wird, von dem ursprünglichen schädigenden Umweltfaktor in dem geschädigten Gewebe keine Spur mehr vorhanden ist, eine Annahme, die ja sicher bei der durch kurzwellige Strahlen bedingten Keratitis actinica zutrifft. Wenn wir die Phänomene der Inkubation bei Infektionskrankheiten und der Latenzzeit bei Augenverätzungen vergleichen, können wir zusammenfassend lediglich ein Gemeinsames finden, nämlich die Tatsache, dass beide, Inkubation und Latenzzeit der Antigenfunktion bedürfen.

Aus der Infektionslehre wissen wir, dass zum Latentbleiben einer Infektion nicht nur Eigenschaften des Erregers, sondern auch solche des Wirtsorganismus in Betracht kommen. Insbesondere ist unter den Wirtsfaktoren die Lokalisation des Infektes von nicht geringer Bedeutung.

Es ist daher notwendig, dass wir uns in diesem Zusammenhang mit dem durch die geschilderten Faktoren in erster Linie geschädigten Objekt, der Kornea, beschäftigen.

Ueber die anatomisch - histologische Struktur der Hornhaut wollen wir folgende Einzelheiten festhalten (*Eisler* ⁴⁰):

Die Kornea ist untrennbar mit der Sklera verbunden, indem beide Gewebe kontinuierlich ineinander übergehen. Trotzdem können wir sie allein schon makroskopisch voneinander abgrenzen dank der verschiedenen Durchsichtigkeit, die hauptsächlich auf dem ungleichen Wassergehalt beider Gewebe beruht.

Am Aufbau der Hornhaut macht der bindegewebige Anteil, die Substantia propria, die Hauptmasse aus. Diese schliesst nach aussen mit einer dichteren und verhältnismässig dicken Grenzschicht, der Lamina basalis anterior oder Bowman'schen Membran ab, nach innen mit der dünneren Lamina basalis posterior oder Descemet'schen Membran. Auf der vorderen Grenzschicht sitzt ein geschichtetes, nicht verhornendes Plattenepithel, während die hintere Grenzschicht von dem einfachen Vorderkammerendothel bedeckt wird.

Die Substantia propria corneae erscheint auf senkrechten Durchschnitten aus ca. 40—60 der Oberfläche annähernd parallelen Platten zusammengesetzt, zwischen denen bei entsprechender Färbung spindegelige, langgestreckte Zellkerne in wechselnden Abständen sichtbar sind. Die Platten sind in ca. 90 einzelne, 260 μ breite Bänder aufgeteilt. Die Bänder bestehen aus 5—9 μ -dicken Bündelchen, die ihrerseits aus glatten, parallel nebeneinander gelagerten Bindegewebsfibrillen zusammengefügt sind. Ob eine Zwischensubstanz zwischen Fibrillen, Bündelchen und Bändern vorhanden ist, scheint ungewiss.

Die Zellen der Grundsubstanz, fixe Hornhautzellen, liegen als abgeflachte Gebilde zwischen den bindegewebigen Bändern, parallel zur Hornhautoberfläche. Die Gestalt und Ausdehnung der fixen Hornhautzellen wird an Flächenschnitten deutlich, vor allem nach Behandlung der Hornhaut mit Goldchlorid, das dem Protoplasma eine dunkelviolette Farbe verleiht. Durch diese Färbung kann festgestellt werden, dass die Zellen, die ihnen zugeteilten Räume vollständig ausfüllen und nicht in Flüssigkeit enthaltenden Spalten

oder Saftkanälchen liegen. Ausser den fixen Hornhautzellen sind selbst in der gesunden Kornea Wanderzellen in wechselnder Zahl vorhanden. Diese liegen nicht nur zwischen den Bändern der Grundsubstanz, sondern auch im Innern der Bänder, zwischen den einzelnen Bündeln und Fibrillen.

Das vordere Epithel der Hornhaut ist ein geschichtetes, nicht verhornendes Plattenepithel, aus 5—7 Zellagen aufgebaut, die sich nach Form und Grösse in eine basale, mittlere und oberflächliche Lage sondern lassen.

Die hintere Grenzsicht, Descemet'sche Membran, erscheint vollkommen durchsichtig, gleichartig und stärker glänzend als die Bänder der Grundsubstanz.

Das Hornhautendothel liegt der innern Grenzsicht an. Es gehört zur Auskleidung der Vorderkammer und besteht aus einer einfachen Schicht platter Zellen, von vorwiegend 6-eckiger Form.

Die Nervi ciliares longi aus dem Nervus nasociliaris (Trigeminus I) durchsetzen die Sklera in der Umgebung des Fasciculus opticus und verlaufen zwischen ihr und der Tunica media bulbi nach vorne. In der Zahl von ca. 14 grösseren und mehreren kleineren Aestchen treten sie nahe am Limbus oder etwas weiter hinten neben den Blutgefässen durch die Sklerallöcher an die Oberfläche und bilden mit den von hinten über die Aussenfläche des Bulbus laufenden episkleralen Nerven 4—5 übereinanderliegende und untereinander verbundene Netze (*Boucheron*⁴¹). Aus diesem Netz ziehen Nerven theils in die Konjunktiva, theils fasern sie sich nahe beim Limbus zwischen den Gefässmaschen der Episklera in ein feinstes Netz auf, theils treten sie in die Hornhaut über, und zwar die zarten subkonjunktivalen Fasern direkt unter der vorderen Grenzsicht. Alle Fasern streben der Mitte der Hornhaut zu, und zwar so, dass letztendlich die vorderen Hornhautschichten reicher, die hinteren ärmer an Nervenfasern sind. Mit der Spaltlampe können in allen Schichten der Hornhaut blau erscheinende Pünktchen beobachtet werden, die als nervöse Endapparate in Betracht gezogen werden, obschon ein Zusammenhang mit Nervenfasern nicht immer beobachtet wird.

Die Hornhaut selbst ist gefässlos. Das aus den konjunktivalen Gefässen gebildete Randschlingennetz tritt nicht in die Grundsubstanz der Hornhaut ein. Ca. 20 vasa nervorum lagern sich schon in der Sklera den Nerven nahe an, dringen aber nie weiter als 1,5 mm in die Hornhaut vor.

Sklerale Gefässe dringen nie weiter als 0,01 mm in die Hornhaut ein (*Attias*⁴²).

Lymphgefässe gibt es nicht in der Hornhaut.

Die eventuell beobachteten und zufällig auftretenden Lücken in der Grundsubstanz der Hornhaut können nicht als Lymphgefässe aufgefasst werden, da ihnen das für Lymphgefässe obligate Endothel fehlt. Man darf solche Lücken mit Gewebslücken in lockerem Bindegewebe vergleichen.

Was uns aus den erörterten anatomisch-histologischen Grundlagen für die Erklärung der Latenzzeit wichtig erscheint, fassen wir in der Folge kurz zusammen:

Das die Hornhaut aufbauende Gewebe, teils Epithel, zum grössten Teil aber kollagene, zellarme Bindesubstanz, kann im Hinblick auf irgendwelche Umweltsreize hin allgemein als reaktionsarmes Gewebe bezeichnet werden. Zu dieser Reaktionsarmut trägt die absolute Gefässlosigkeit der Kornea wesentlich bei. Inwiefern der Nervenreichtum der Hornhaut zur Erklärung des Latenzproblems in Rechnung gezogen werden könnte, muss vorläufig dahingestellt bleiben.

Immerhin sei darauf hingewiesen, dass Nerven neben der sensiblen Reizleistung und der motorischen Reizbeantwortung auch trophische Funktionen erfüllen. Es wäre also möglich, dass die durch chemische und physikalische Einwirkung alterierten Nervenfasern der Hornhaut so geschädigt würden, dass sie ihrer Aufgabe, der Erhaltung von Form, Grösse und Stoffbestand der von ihnen versorgten Gewebsteile nicht mehr gerecht werden könnten. Dies würde sich in einer Störung des Ablaufes der normalen Stoffwechselprozesse auswirken.

Das mehrschichtige Hornhautepithel setzt den in Frage stehenden Umweltfaktoren einen gewissen Widerstand entgegen. Dank ihrer chemisch-physikalischen Eigenschaften vermögen die

betreffenden Substanzen die schützenden, oberflächlichen Epithelzellschichten zu durchdringen und bis in das bindegewebige Hornhautparenchym zu diffundieren. Die relativ dicke, straffe Bindegewebsplatte verunmöglicht infolge ihrer Struktur aus eng aneinander gelagerten Bändern, Bündeln und Fibrillen ein rasches Weiterumsichgreifen der Giftwirkung.

Reaktive Erscheinungen auf die eingedrungenen Gifte von Seiten des Gefäßapparates fehlen zunächst vollkommen, da ja die Hornhaut gefässlos ist. Ein Weitertransport der Gifte durch Lymphgefäße in den Blutkreislauf kann nicht erfolgen, weil anscheinend in der Hornhaut keine Lymphgefäße vorkommen.

Selbstverständlich dürfen wir diese rein morphologischen Ueberlegungen nicht allein zur Erklärung eines patho-physiologischen Vorganges heranziehen. Es muss berücksichtigt werden, dass die zur Einwirkung gelangenden Stoffe auf lebende Substanz stossen und zwar schon an der Hornhautoberfläche. Da wir wissen, dass jedes lebende Gewebe auf einen beliebigen Reiz reagiert, so ist es unumgänglich notwendig, neben der anatomischen Struktur der Hornhaut auch die dieser Struktur eigene Physiologie kennen zu lernen.

Wir halten uns im Folgenden an die ausführliche Arbeit von *Fischer* ⁴⁴⁾.

Durch die Versuche von *Wessely* und *Gruber* ⁴⁵⁾, sowie durch seine eigenen Untersuchungen gelang der Beweis, dass entgegen der alten Ansicht von *Leber* ⁴⁶⁾ die Ernährung und der Stoffwechsel der Kornea nicht mit einem eigentlichen Einströmen von Kammerwasser in Zusammenhang steht. Im Speziellen wurde die Lehre Lebers, der Stoffwechsel der Hornhaut werde vom Randschlingennetz und zu einem gewissen Teil aus der Vorderkammer gedeckt, durch Versuche von *Wessely* ⁴⁷⁾ dahin korrigiert, als er zeigen konnte, dass die Hornhaut nicht allein vom Randschlingennetz abhängig ist, und dass das Epithel und besonders das Endothel der Membrana Descemeti den Eintritt der Tränenflüssigkeit und des Kammerwassers verhindere. Die Tatsache, dass in der Hornhaut weder Blut- noch Lymphgefäße vorhanden sind und dass

die fixen Hornhautzellen die von ihnen eingenommenen Räume vollständig ausfüllen, lässt das Vorhandensein von Flüssigkeitsströmen in der Hornhaut als unwahrscheinlich gelten.

Diejenigen Lebensvorgänge, die zur Erhaltung und Ernährung der Hornhautsubstanz nötig sind, kennzeichnen sich als molekulare Prozesse, als Imbibition und Diffusion.

Die Kenntnisse über die Imbibition, auch Quellungsfähigkeit genannt, verdankt man der Verwendung optischer Methoden (Spaltlampe und Ultramikroskopie).

Fischer machte die Beobachtung, dass bei anatomisch intaktem Epithel der Quellungsgrad (Verhältniszahl von Lösungsmittel zur festen Substanz in einem beliebigen Stadium des Quellungsprozesses) der Hornhaut reversibel verändert werden kann, wenn die Hornhaut in Salzlösungen von verschiedener Konzentration gebadet wird. Die Quellungsänderungen machten sich in der Veränderlichkeit des Tyndalleffektes kenntlich, der bis zur makroskopisch sichtbaren Trübung verstärkt werden konnte und nach Unterbrechung des Bades reversibel zur Norm zurückkehrte. Es konnte weiter gezeigt werden, dass der Quellungsgrad der Hornhautgrundsubstanz von demjenigen des Hornhautepithels, dieser wiederum vom Salzgehalt der das Epithel umspülenden Tränenflüssigkeit abhängt. Der Quellungszustand der Hornhautgrundsubstanz ist weiterhin abhängig vom Quellungszustand des Endothels, was damit bewiesen wurde, dass man mit Hilfe von Durchspülungsversuchen bei anatomisch intaktem Endothel die Hornhaut bis zur Undurchsichtigkeit trüben konnte und alle erzielten Trübungen reversibel waren. Die bei *Fischer* ⁴⁴⁾ zitierten Versuche gestalteten sich so, dass man durch Einlegen von Kanülen in die Vorderkammer mit Hilfe verschiedener Salzlösungen in bestimmter Konzentration das Kammerwasser veränderte. Hornhauttrübungen bei unversehrtem Endothel traten auf, wenn die Konzentration des das Endothel umspülenden Kammerwassers die physiologisch zulässigen Masse überschritt.

Epithel und Endothel verhindern also eine Quellung der Grundsubstanz, indem der Quellungsgrad beider Zellagen von den sie benetzenden Flüssigkeiten gesteuert wird, wobei die Erhaltung des

physiologischen Wassergehaltes dieser Zellen selbst bei beträchtlichen Schwankungen der ionalen Zusammensetzung der Benetzungsflüssigkeiten gewahrt bleibt. Trübungen dürfen nur als Quellungs-trübungen bezeichnet werden, wenn sie reversibel sind. Irreversible Trübungen nennt man Fällungstrübungen.

Diese führen zu Narbenbildungen, sind Folge von Schädigungen, welche primär die bestehende anatomische und physikalisch-chemische Struktur des betreffenden Gewebes zerstört haben. (Beispiel: Säure- und Laugenverätzung). Ob es zur Quellung oder Fällung kommt, hängt von Konzentration, Einwirkungszeit und chemischer Struktur des schädigenden Agens ab. Die einzigen nicht quellbaren Elemente der Hornhaut sind Bowman'sche und Descemet'sche Membran. Ausser statischen Funktionen kann ihnen die Eigenschaft semipermeabler Membranen zugerechnet werden.

Ueber die Diffusionsvorgänge weiss man, dass das eigentliche Eintrittsgebiet in das Augeninnere aus dem Konjunktivalsack die Hornhaut darstellt. Aus der Bindehaut gelangen die Stoffe in den allgemeinen Kreislauf und nur zu einem geringen Teil wieder in das Auge. Die Hornhaut weist die Eigentümlichkeit der gerichteten, irreziproken Permeabilität auf, und zwar vom Orte höherer zum Orte niederer Quellbarkeit. Da nun das Epithel eine höhere Quellfähigkeit, d. h. in höher konzentrierten Lösungen aufzuquellen vermag als das Endothel, so kann eine Wasserbewegung nur nach der vorderen Kammer aus der Hornhaut und nicht in diese aus dem Kammerwasser erfolgen. *Fischer* ⁴⁴⁾ studierte in diesem Zusammenhang auch den Uebergang von Gasen in das Augeninnere und fand, dass der Luftsauerstoff das Hornhautepithel durchdringt, wahrscheinlich im Endothel verbraucht wird, Sauerstoff aus dem Kammerwasser aber nicht in die Hornhaut übergeht. Umgekehrte Verhältnisse liegen beim Kohlensäureaustausch vor. Es besteht somit ein Gaswechsel der Hornhaut. Aus den schon angeführten Versuchen von *Erdmann* ⁷⁾ geht hervor, dass Gase in die Hornhaut einzudringen vermögen, und wir verstehen nachträglich in Kenntnis der soeben erörterten physiologischen Versuchsergebnisse die pathologisch-histologischen Befunde Erdmanns. Es mag an dieser Stelle erwähnt sein, dass Fischer eine Parallele zwischen Hornhaut-

durchlässigkeit und Gefässdurchlässigkeit auffand. Alle Stoffe nämlich, die im Badeversuch durch die Hornhaut in das Kammerwasser übergingen, traten nach intravenöser Blutzufuhr aus dem Blut in das Kammerwasser bzw. den Liquor cerebros spinalis über. Es liesse sich mit dieser Tatsache allein schon die Allgemeinwirkung und Lokalwirkung der in der Arbeit besprochenen Substanzen teilweise erklären. Endlich darf nicht unerwähnt bleiben, dass das Hornhautepithel nervösen Einflüssen unterliegt. Guillery fand, dass die Anästhetika die Hornhaut für gewisse Substanzen durchlässiger machen, selbst für Substanzen, die ohne vorbereitende Anästhesie niemals in die Hornhaut aufgenommen werden. Es konnte nach Tagawa⁴⁸⁾ mit Hilfe der Reflexphotographie nachgewiesen werden, dass der Trigeminus auf das Hornhautepithel im Sinne einer Bedingungs- oder Zustandsinnervation einwirkt. Ohne Trigeminus einfluss quillt das Hornhautepithel auf, es folgt Epitheldesquamation, Grübchenbildung und anschliessend an diese Erscheinung eine Keratitis neuroparalytica. Der Trigeminus regelt also Form, Grösse und Stoffbestand der Epithelzellen, d. h. den Ablauf der physikalisch-chemischen Prozesse im Protoplasma der Zellen dahin, dass die komplexen physiologischen Bedingungen der Permeabilität bzw. Impermeabilität für Stoffe, sowie die Eigentümlichkeiten des Zellprotoplasmas und der Zellgrenzen konstant erhalten bleiben. Ob es sich dabei auch um die Wirkung sympathischer Nerven handelt, sei dahingestellt.

Tagawa fand ferner noch einige optische Eigenheiten des Hornhautepithels, und zwar die Tatsache, dass für abnehmende Wellenlängen die Dispersion des Hornhautepithels, d. h. die Zunahme des Brechungsindex ausserordentlich gross, jedenfalls viel grösser und viel steiler ansteigend ist als die der anderen brechenden Medien des Auges. Mit der Dispersion verbunden ist eine sehr hohe Absorption für kurzwelliges ultraviolette Licht, wie Köhler und Togby⁴⁹⁾ in exakten Versuchen ermittelten. Diese beobachteten Eigenschaften, die mit dem Wassergehalt des Epithels veränderlich sind, beruhen wahrscheinlich auf einer besonderen, dem Epithel eigentümlichen chemisch-physikalischen Konstitution des Epithelprotoplasmas.

Fassen wir die für eine Erklärung der Latenzzeit gewonnenen physiologischen Tatsachen zusammen, so ergibt sich im wesentlichen Folgendes:

1. Die Hornhautgrundsubstanz wird durch das Epithel und das Endothel solange vor Quellung resp. Trübung geschützt, als deren natürlicher Quellungsgrad nicht ansteigt, d.h. solange deren anatomische und physikalisch-chemische Struktur nicht wesentlich verändert wird. Hinsichtlich der Latenzzeit heisst dies: physikalische und chemische Umweltfaktoren in ihrer Wirkung auf den vorderen Augenabschnitt müssen, bevor sie überhaupt eine Trübung der Hornhautgrundsubstanz bewirken können, Epi- bzw. Endothel so schädigen, dass deren natürlicher Quellungsgrad die Grenzen des Physiologischen überschreitet, ein Mechanismus, der offensichtlich mit Zeitaufwand verbunden ist.
2. Die Abhängigkeit des Quellungsgrades des Epi- bzw. Endothels von den sie umspülenden Flüssigkeiten (Tränen und Kammerwasser) bedeutet hinsichtlich des Latenzproblems, dass es durchaus möglich ist, dass chemische Substanzen, die den Salzgehalt dieser Flüssigkeiten zu verändern im Stande sind, indirekt die beiden Zellschichten schädigen können, und zwar wiederum so, dass deren natürlicher Quellungsgrad die physiologischen Grenzen überschreitet und sekundär Hornhauttrübung zur Folge hat. Dass dieser Mechanismus für sein Zustandekommen wiederum Zeit braucht, ist ohne weiteres verständlich.

Wenn wir zum Schluss eine Uebersicht über die in Frage stehenden Ursachen der Latenzzeit geben, so müssen wir uns von vorneherein eingestehen, dass es beim heutigen Stand der Naturforschung nicht möglich ist, eine definitive Lösung dieses biologischen Geschehens zu finden. Dass allergische Phänomene mitbeteiligt sind, ist möglich, aber noch nicht bewiesen. Die Möglichkeit ist jedoch in Betracht zu ziehen, weil wir wissen, dass es ähnliche Krankheitsbilder gibt, die nach Latenzzeit auftreten. Wenn Yperit, wie *Miescher*⁵⁰⁾ zeigen konnte, den Körper zu sensibilisieren im Stande ist, wenn es eine Serumkrankheit nach Erstinjektion von

Serum gibt, wenn Strahlen den Körper zu sensibilisieren die Fähigkeit haben, so sagt uns dies, dass der Organismus hier nicht allein toxisch, sondern auch allergisch beeinflusst wird.

Ob auch eine allergische Beeinflussung des Körpers mit Dimethylsulfat und Diäthylaminoäthylchlorid tatsächlich möglich ist, könnte dadurch bewiesen werden, dass erstmals mit diesen Substanzen vergiftete Menschen oder Tiere auf eine zweite unter gleichen Bedingungen entstehende Vergiftung hin rascher und stärker reagierten.

Abgesehen von der Möglichkeit des Vorkommens allergischer Phänomene spielt für das Phänomen der Latenzzeit die anatomische Struktur der Hornhaut eine wesentliche Rolle. Bindesubstanz und Gefässlosigkeit geben der Kornea das Gepräge eines reaktionsarmen Gewebes.

Die Bedeutung der Hornhautnerven für das Entstehen der Latenzzeit ist noch nicht klar. Ob letzten Endes das Phänomen der Latenz primär allein auf eine lokale Störung der Stoffwechselprozesse zurückzuführen und sekundär der morphologischen Struktur der Hornhaut zuzuschreiben ist, kann theoretisch verfochten werden, ist aber noch nicht bewiesen.

Neben den erwähnten „Wirtsfaktoren“ spielen beim Zustandekommen der Latenzzeit schlussendlich die auslösenden Agentien eine entscheidende Rolle, in unserem Falle also die chemischen und physikalischen Eigenheiten der schädigenden Umweltfaktoren. Konzentration und Einwirkungszeit bedingen die Relativität des klinischen Bildes einer parenchymatösen, reversiblen Hornhauttrübung mit Epithelödem und den Zeichen einer Konjunktivitis.

Abschliessend können wir sagen, dass zur Erklärung des Zustandekommens der Latenzzeit bei Augenverätzungen nicht ein einzelner Faktor verantwortlich gemacht werden kann. Mannigfach sind die Ursachen, die uns erst in ihrem komplexen Zusammenwirken ein einigermaßen verständliches Bild vom Phänomen der Latenzzeit zu geben vermögen.

Zusammenfassung.

Im Unterschied zu den Augenverätzungen durch mineralische Säuren und Alkalien, die durch eine Sofort-Wirkung charakterisiert sind, kennen wir Stoffe, die erst nach einer gewissen Latenzzeit Verätzungen hervorrufen. Zu derartigen Umweltsfaktoren, denen eine solche Latenzzeit eigen ist, zählen wir:

1. Dimethylsulfat
2. Yperit
3. Kurzwellige ultraviolette Strahlen
4. Das erst seit kurzem bekannte und in der vorliegenden Arbeit erstmals beschriebene *Diäthylaminoäthylchlorid*.

In ihrer Wirkung auf den vorderen Augenabschnitt, speziell auf die Hornhaut, gleichen sich diese vier schädigenden Agentien in auffallender Weise. Alle verursachen nach Verlauf einer mehrstündigen Latenzzeit Augenschmerzen, Tränen, konjunktivale Reizerscheinungen, Epithelödem und Epithelnekrose, sowie meist reversible, parenchymatöse Hornhauttrübungen.

Anschliessend wird der Versuch unternommen, dem Verständnis für das Problem der Latenzzeit bei Augenverätzungen näher zu kommen. Als Resultat dieser Ueberlegungen kann festgestellt werden, dass die Latenzzeit nach dem heutigen Stand der Wissenschaft abhängig ist:

1. von Konzentration und Einwirkungszeit des schädigenden Agens,
2. von wahrscheinlich vorhandenen allergischen Phänomenen (Latenzzeit = Termin der Antikörperbildung),
3. von der anatomisch-histologischen Struktur der Kornea,
4. von den physiologischen Reaktionsmöglichkeiten des Hornhautgewebes.

Literaturverzeichnis.

- 1) Zangger: Hdb. d. inn. Med. 2. Aufl. **4**, 1592 (1927).
- 2) Flury und Zernik: Schädliche Gase, Berlin, Springer (1931).
- 3) Hatt: Schw. Med. Wschr. **22**, 483 (1946).
- 4) Sartori: Zit. b. Gillert, 75.
- 5) Schw. Ges. f. chem. Ind.: Die Liste der gewerbl. Vergiftungen, Birkhäuser (1943).
- 6) Weber: Zit. b. Lewin und Guillery, 738.
- 7) Erdmann: Arch. f. Aughld., **62**, 178 (1908).
- 8) Erdmann: Arch. f. Aughld., **64**, 249 (1909).
- 9) Lüthy: Zs. f. Unfallmed. u. Berufskrankheiten, **1**, 61 (1940).
- 10) Senn: Ophthalm. **110**, 307 (1945).
- 11) Bürki und Wehrli: Ophthalm. **110**, 308 (1945).
- 12) Knapp: Ophthalm. **109**, 327 (1945).
- 13) Gillert: Die Kampfstoffkrankungen, Berlin, Urban und Schwarzenberg (1939).
- 14) Zangger: Ueber die Beziehung der techn. u. gewerbl. Vergiftungen zum N.S., Berlin, Springer (1910).
- 15) Lewin und Guillery: Wirkung von Arzneimitteln auf das Auge, **2**, 738 (1913).
- 16) Muntsch: Leitfaden der Path. und Ther. der Kampfstoffkrankungen. Leipzig, Thieme (1939).
- 17) Streiff: Schw. Med. Wschr. **10**, 296 (1943).
- 18) Reed: Zit. b. Gillert, 75.
- 19) Muntsch und Sommer: Zit. b. Gillert, 81.
- 20) Flury: Zit. b. Muntsch, 64.
- 21) Allen: Zit. b. Muntsch, 65.
- 22) Braddley: Zit. b. Muntsch, 67.
- 23) Mohler und Hämmerle: Helv. Chim. Acta, **23**, 1211 (1940).
- 24) Kyle Ward jr.: J. Am. Chem. S. **1**, 916 (1939).
- 25) Lenz: Kurzes Hdb. d. Ophth. Schieck-Brückner, Bd. 7.
- 26) Hartinger: Zit. b. Lenz, 885.
- 27) Birch-Hirschfeld: Zit. b. Lenz, 889.
- 28) Staehelin: Hdb. d. inn. Med. 2. Aufl. Bd. **4**, Teil 1/2, 1450 (1927).
- 29) Birch-Hirschfeld, Vogt, Dorno: Zit. b. Lenz, 889.
- 30) Genet: Traité d'Ophthalmologie, **IV**, 612 (1939).
- 31) Kroetz: Zit. b. Staehelin, 1455.
- 32) Pincussen und Rothmann: Zit. b. Staehelin, 1455.
- 33) Wessel: Physik, München, Reinhardt (1938).
- 34) Bavink: Ergebnisse und Probleme d. Naturwissenschaften, 8. Aufl., Bern, Franke (1945).
- 35) Kohlrausch: Kurzes Hdb. d. Ophth. Schieck-Brückner, Bd. **2**, 119.

- 36) Doerr: Allg. Lehre v. d. Inf. Krankh., Lehrbuch d. inn. Med. Bergmann-Staehelin, 5. Aufl., I (1942).
- 37) Doerr: Zit. b. Werthemann, 23.
- 38) Pirquet: Zit. b. Doerr, 118.
- 39) Werthemann: Die Abwehrkräfte des menschl. Organismus u. die Möglichkeit d. ther. Beeinflussung, Leipzig, Kabitzsch (1934).
- 40) Eisler: Kurzes Hdb. d. Ophth. Schieck-Brückner, Bd. 1.
- 41) Boucheron: Zit. b. Eisler, 58.
- 42) Attias: Zit. b. Eisler, 59.
- 43) Eisler und Eberth: Zit. b. Eisler, 60.
- 44) Fischer: Erg. d. Physiol. **31**, 507 (1931).
- 45) Wessely und Gruber: Zit. b. Fischer, 517.
- 46) Leber: Zit. b. Fischer, 516.
- 47) Wessely: Zit. b. Fischer, 518.
- 48) Tagawa: Zit. b. Fischer, 530.
- 49) Köhler und Togby: Zit. b. Fischer, 532.
- 50) Miescher: Schw. Med. Wschr. **10**, 304 (1943).

